

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION PREPARATION CONTAINING SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONIST

Publication number: JP10167956

Publication date: 1998-06-23

Inventor: HIRANO MUNEHICO; MAKI MASAYOSHI; SUZUKI TATSUAKI

Applicant: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO

Classification:






- international: **A61K9/70; A61K31/4178; A61K31/4184; A61K31/439; A61K31/538; A61K9/70; A61K31/4164; A61K31/439; A61K31/5375; (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/70**

- European: **A61K9/70E; A61K31/4178; A61K31/4184; A61K31/439; A61K31/538**

Application number: JP19960346460 19961211

Priority number(s): JP19960346460 19961211

Also published as:

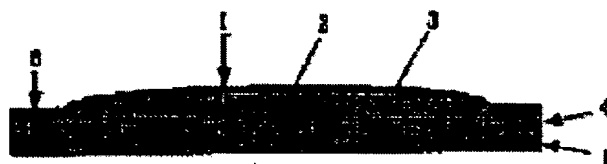
 EP0993829 (A1)
 WO9825592 (A1)
 US6495159 (B2)
 US2002102290 (A1)
 EP0993829 (A4)

more >>

Report a data error he

Abstract of JP10167956

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a percutaneous administration preparation having a specific three-layered structure, capable of preventing the deterioration of adhesivity due to the interaction of an adhesive with a medicine during storage and further capable of preventing the increase of skin irritation accompanied by large bulkiness caused by disposing a pressure-sensitive adhesive layer on the periphery of the preparation. **SOLUTION:** This percutaneous treatment device has at least three layers comprising (A) a medicine-impermeable backing material layer 1, (B) a medicine-storing layer 2 containing a serotonin receptor antagonist between the backing material layer 1 and a medicine-releasing layer, and (C) a medicine-releasing layer containing a pressure-sensitive adhesive layer 4 capable of controlling the release of the medicine. The medicine-releasing layer may contain a medicine-penetrable film porous material in addition to the pressure-sensitive layer 4. For example, the medicine is sealed in the medicine-storing layer 2 between the backing material layer 1 and the medicine-penetrable film porous material 3. The pressure-sensitive adhesive layer 4 is adhered to the outside of the porous material 3 and further covered with a peeling liner for sealing the medicine. A press layer 6 is furthermore deeply pressed along the outer periphery of the effective releasing surface. The prepared device can stably administer the medicine over a long period of time.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-167956

(43) 公開日 平成10年(1998) 6 月23日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 K 9/70	3 4 1	A 6 1 K 9/70 3 4 1
	3 6 3	3 6 3
	3 6 9	3 6 9

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 15 頁)

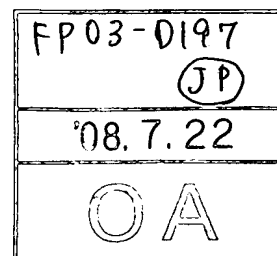
(21) 出願番号	特願平8-346460	(71) 出願人	000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22) 出願日	平成8年(1996)12月11日	(72) 発明者	平野 宗彦 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	榎 正義 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	鈴木 達明 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(74) 代理人	弁理士 佐伯 憲生 (外1名)

(54) 【発明の名称】 セロトニン受容体拮抗薬含有経皮投与製剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明はセロトニン受容体拮抗薬の経皮治療用装置に関する。

【解決手段】 本発明は、A) 薬剤非透過性の裏打ち材層、B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間に、セロトニン受容体拮抗薬が含有された薬剤貯蔵層、C) 薬剤の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層よりなる少なくとも3つの層を有する経皮治療用装置に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 A) 薬剤非透過性の裏打ち材層、

B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間に、セロトニン受容体拮抗薬が含有された薬剤貯蔵層、

C) 薬剤の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層からなる薬剤放出層

よりなる少なくとも3個の層を有する経皮治療用装置。

【請求項2】 薬剤放出層の外側に装置の使用に際しては剥離することが可能な剥離ライナー層を有する請求項1に記載の経皮治療用装置。

【請求項3】 薬剤の放出をコントロールする薬剤放出層が、薬剤透過性フィルム及び感圧性接着剤からなる請求項1または2に記載の経皮治療用装置。

【請求項4】 感圧性接着剤層がゴムエラストマー、粘着付与樹脂、並びに軟化剤及び／又はアクリル系粘着剤が配合されてなる請求項1、2または3に記載の経皮治療用装置。

【請求項5】 感圧性接着剤層が感圧性接着剤層全重量に対してゴムエラストマー5～50重量%、粘着付与樹脂5～50重量%、軟化剤10～70重量%及び／又はアクリル系粘着剤0～80重量%である請求項4に記載の経皮治療用装置。

【請求項6】 薬剤透過性フィルムが通気性を有する微多孔性フィルム状、紙状、布状、またはスポンジ状の高分子の1種または2種以上からなる請求項3～5のいずれか1項に記載の経皮治療用装置。

【請求項7】 薬剤貯蔵層の薬剤が低級アルコール、保湿剤、水、刺激低減剤及び吸収促進剤を含有してなる請求項1～6のいずれか1項に記載の経皮治療用装置。

【請求項8】 薬剤貯蔵層の薬剤が低級アルコール10～40重量%、保湿剤20～40重量%、水20～70重量%、刺激低減剤1～10重量%及び吸収促進剤0.1～10重量%を含有してなる請求項7に記載の経皮治療用装置。

【請求項9】 セロトニン受容体拮抗薬を含有してなる長期安定投与できる経皮吸収製剤。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】 本発明は癌化学療法時の嘔吐抑制剤投与装置に関する。より詳細には薬物放出面に薬剤放出コントロール感圧性接着剤を積層することにより装置の保存中における液状薬剤の薬物貯蔵層からの漏出を抑制することを可能にした経皮治療用装置であって予定量のセロトニン受容体拮抗薬を正確かつ確実に患者に適用することのできることを特徴とするセロトニン受容体拮抗薬含有経皮治療用装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 これまですでに経皮治療の分野においてはエストラダームやニトロダームなどの経皮治療用装置が開発され臨床で使用されている。しかしこれらの装置において、例えばエストラダームでは薬剤との相互作用

により保存中に皮膚に対する装置の付着性が低下してしまうことがある。このような薬剤投与中での貼付剤の付着性の低下は薬剤吸収面積の低下をもたらす治療に十分な薬物血中濃度が得られない場合があり貼付剤にとって致命的な問題となりうる。また、薬剤の放出面部と皮膚への接着に関わる感圧性接着剤層とが分離された経皮治療用装置もいくつか提案されている。

【0003】 例えば特開昭61-265150号公報には薬剤貯蔵層とその外周に存在する接着剤の間を円周方向シールによって分離させた実施例が開示されている。実開昭60-63344号公報、実開昭62-182942号公報、特開昭62-195326号公報、特開平1-224312号公報、特公平4-46592号公報、特公表平6-503252号公報、特開平2-1283号公報及び特開昭62-212320号公報などの実施例に示された経皮治療用装置も薬剤放出面周囲の感圧性接着剤層と薬剤貯蔵層の相互作用を断ち切っている点では特開昭61-265150号公報と共通している。

【0004】 しかし、これらの実施例にみられるような感圧性接着剤層を薬剤放出面の周囲に配置すると装置全体がかさばり皮膚への付着性が低下する。また付着性を上げるために感圧性接着剤層の面積を大きくする、もしくは接着力を上げると皮膚刺激の増加が懸念される。一方、癌化学療法剤等の投与時にしばしば発現する嘔吐の抑制等のために制吐剤として使用されているセロトニン(5-HT₃)受容体拮抗薬は主に経口投与等による治療法が行われているものの薬物の血中濃度のコントロールが困難でしかも垂体外路系の副作用を生ずる等の問題がある。近年これらの問題点を解決するため貼付剤の開発が試みられ例えば特公平5-79646号公報等が提案されているが皮膚への接着性に問題があり十分な薬効を発揮し難く、また特開平8-113533号公報にはアクリル酸エステル系ポリマー基剤中にブチロフェノン系薬物を含有する貼付剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。またこれら放出を制御されていない製剤は初期放出の急激な立ち上がりにより血中濃度が一時的に上昇し副作用の発現が高まる恐れがある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明が解決しようとする課題は、装置の保存中に薬剤との相互作用による付着性の低下及び感圧性接着剤層を周囲に配置することによるかさばりに伴う皮膚刺激の増加をなくすることである。また、本発明は治療に有効な量のセロトニン受容体拮抗薬が薬剤液の貯蔵層から薬剤放出層を通過して皮膚表面へと供給される装置に関するものであり、装置の保存中においては薬剤放出面が密封されており、装置の使用に際してこの密封性を解除し保存中の薬剤損失を実質

的になくすと共に、使用に際しては予定量のセロトニン受容体拮抗薬を正確かつ確実に患者に適用できる経皮治療用装置を提供しようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、経皮治療用装置において薬物の放出をコントロールし得る感圧接着剤層からなる薬剤放出層を使用することにより薬剤の放出をコントロールしつつ漏出を防止できることを見いだした。すなわち、薬物の放出をコントロールし得る感圧接着剤層からなる薬剤放出層を有する本発明の経皮治療装置により良好な付着性が得られかさばりによる皮膚刺激の増加を防止できるとともに、保存中には薬剤の漏出を防止し本装置を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に本装置より放出されることが可能となる。すなわち本発明は

- 1) シンプルな構造による薬剤の放出コントロール
- 2) 薬剤の保存安定性の向上
- 3) 皮膚刺激性の低減
- 4) 皮膚への良好な付着性
- 5) 感圧性接着剤の高い凝集力

を図った経皮治療用装置を提供することにある。

【0007】本発明は、

- (A) 薬剤非透過性の裏打ち材層
 - (B) 裏打ち材層と薬剤放出層との間にセロトニン受容体拮抗薬が含有された薬剤貯蔵層
 - (C) 薬剤の放出をコントロールし得る感圧性接着層からなる薬剤放出層
- よりなる少なくとも3個の層を有する経皮治療用装置に関する。本発明の経皮治療用装置は前記した薬剤放出層の外側に装置の使用に際して剥離することが可能な剥離ライナー層を有することもできる。また、本発明の薬剤の放出をコントロールする薬剤放出層は感圧性接着剤層のほかに薬剤透過性フィルム（以下、多孔質層ともいう）を包含することもできる。

【0008】さらに本発明は、セロトニン受容体拮抗薬を含有してなる長期安定投与できる経皮吸収製剤を提供するものでもある。

【0009】より詳細には本発明はゴムエラストマー、粘着付与樹脂及び軟化剤を含有する感圧性接着剤、またはこれらの成分に更にアクリル系粘着剤を含有させてなる感圧性接着剤からなる薬物の放出をコントロールし得る感圧性接着剤層を含有する薬剤放出層を有する経皮治療用装置を提供することにある。さらに詳細には本発明の感圧性接着剤層は前記した感圧性接着剤を薬剤放出層の全面に塗布したものである。

【0010】以下本発明を具体的に説明する。本発明の経皮治療用装置のひとつの形態として図1に示される層構造を有するものを挙げることができる。図1のものは治療に有効な量の薬効成分を含有する液状の薬剤が裏打

ち材層①と薬剤透過性フィルムの多孔質材③との間の薬剤貯蔵層②の中に封入される。多孔質材③の外層には感圧性接着剤層④が積層され、薬剤を密封しておくための剥離ライナー⑤が被覆される。この剥離ライナー⑤は、本装置の使用に際しては剥離除去されるものである。図2は、図1に示した本発明の経皮治療用装置の剥離ライナー⑤を除去した装置の状態を皮膚側から見た図である。また、プレス層⑥は薬剤貯蔵層②の密封のために薬物透過フィルムと裏打ち材のシールを施した部分で有効放出面の外周に沿って深めにプレスされている。感圧性接着剤層④により剥離ライナー⑤との間に薬剤が貯留しないので剥離ライナー⑤の除去に伴う薬剤損失がなくなる。本装置を患者皮膚へ適用した時に薬剤放出層③から薬剤が放出されることが可能となる。

【0011】本発明の装置の薬剤貯蔵層に含有される薬物は、セロトニン受容体拮抗薬であり、特に、癌化学療法剤等の投与時にしばしば発現する嘔吐の抑制等のために制吐剤として使用されているセロトニン受容体のサブタイプのひとつである5-HT₃及び/又は5-HT₄受容体の拮抗薬が好ましい。本発明のセロトニン受容体拮抗薬としては、例えば、塩酸グラニセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン（以上、一般名）、(+)-8, 9-ジヒドロ-10-メチル-7-[(5-メチル-4-イミダゾリル)メチル]ピリド[1, 2-a]インドール-6(7H)-オン塩酸塩、(R)-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール塩酸塩、エンド-N-(3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ[3, 3, 1]ノン-7-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド二塩酸塩（以上、化学名）などのセロトニン受容体拮抗薬を挙げることができる。これらのセロトニン受容体拮抗薬は、遊離の形であってもよいし、医薬上許容される有機又は無機の塩であってもよい。これらのセロトニン受容体拮抗薬の配合量としては、治療に有効な量であれば充分であるが、例えば0.1~10重量%の配合量が好ましい。また、これらの薬物は必要に応じて2種類以上の併用も可能である。

【0012】本発明の前記した薬物は他の成分を添加して液状または半固形（軟膏状）にして薬剤貯蔵層に貯蔵させるのが好ましい。本発明の経皮治療用装置の液状薬剤とするための基剤組成としては水分の配合割合が20~70重量%、低級アルコールの配合割合は10~40重量%範囲が好ましい。脂肪アルコールなどの吸収促進剤配合割合は0.1~10重量%の範囲内が好ましい。グリセリンまたはポリエチレングリコールなどの保湿剤の配合割合は20~40重量%の範囲が好ましい。グリセリンモノオレートまたはグリセリンモノラウレートもしくはそれらの混合物などの刺激低減剤の配合割合は1~10重量%の範囲が好ましい。これらの各基剤は各々

の配合割合の範囲でもって適宜処方される。

【0013】本発明で使用する吸収促進剤としては炭素数7～20までの脂肪酸、脂肪アルコールまたは脂肪酸エステルが好ましく特にラウリルアルコール及びミリスリルアルコールが特に高い吸収促進性を示しかつ比較的皮膚にたいして刺激性が少ない。また、保湿剤としてはソルビトール、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジブ

ロピレングリコール、ソディウムピロリドンカルボキシレート、エチルカルビトール、D-キシリトール、グリセリン、ヒアルロン酸が好ましくその中で特にグリセリンまたはポリエチレングリコールが好ましい。水成分については緩衝液が好ましい。刺激低減剤としては脂肪酸エステルまたはソルビトール脂肪酸エステルもしくはその混合物が好ましい。低級アルコールとしては特にエタノールまたはイソプロパノールが好ましい。また、これらは必要に応じてゲル化剤を加えられる。ゲル化剤としてはカルボキシビニル重合体、ポリアクリル酸ソーダ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロ

ピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等が適宜なゲル化剤が例示される。

【0014】さらに必要に応じて紫外線吸収剤、抗酸化剤、防腐剤等の添加剤を加えてもよい。例えば紫外線吸収剤としては公知のp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸誘導体、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニンあるいはビタミン6誘導体等が例示され、特に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体などのベンゾフェノン誘導体が好適に用いられる。抗酸化剤としては例えばアスコルビン酸、ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール(α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等のd体、l体、dl体)及びこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアセレチン酸、ジブチルヒドロキシルエー、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキシ

10

20

30

40

50

ニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性、薬剤放出材層との接着性等を改良することができる。

【0016】ここで本発明に使用できる好ましい薬剤の組成の一例を示す。薬剤透過性フィルムを形成する素材としては多孔質材であり具体的には例えばエチレンビニルアセテート共重合体、セルロース、セルロースアセテート、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等があげられる。多孔質材についてはガーレー式通気度が10～500sec/100ccの範囲であることが好ましい。薬剤の放出をコントロールし得る感圧接着剤層は装置を皮膚に付着させるための十分な接着力を有することが好ましい。本発明の感圧性接着剤層としてはゴムエラストマー、粘着付与樹脂及び軟化剤を有する感圧性接着剤、または、これらの成分に更にアクリル粘着剤を含有させてなる感圧性接着剤を用いたものが好ましい。本発明の感圧性接着剤層は前記した感圧性接着剤を薬剤放出層の全面に塗布したものがより好ましい。具体的には、基剤成分として用いられるゴムエラストマーとして例えばポリイソブチレン(例えばエクソン化学製の商品名:ピスタネックス、バスケ社製の商品名:オパノールとして入手可能なポリイソブチレン等)、(A-B)_n-A型弾性重合体(例えばシェル化学製のスチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(商品名:カリフレックスTR-1101)、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(商品名:カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111)等、日本合成ゴム社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(商品名:JSR5000、JSR5100)、日本ゼオン社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(商品名:クインタック3421)等)等が挙げられる。これらゴムエラストマーは単独あるいは組合せて用いることができるが、ポリイソブチレンとスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体との組合せが好ましい。ゴムエラストマーの感圧性接着剤中への配合量は5～50重量%であり、好ましくは10～40重量%でありさらに好ましくは10～30重量%である。

【0017】感圧性接着剤の成分の粘着付与樹脂としては脂環族飽和炭化水素樹脂(例えばアルコンP-100(商品名))、ロジンエステル(例えばKE-311、KE-100(商品名))、スーパーエステルS-100(商品名))、水添石油系樹脂(例えばフォーラル10

5 (商品名)、テルペン系水素添加樹脂(例えばクリアロンP-105(商品名))等の粘着付与樹脂が例示される。感圧性接着剤層中への配合量は5~50重量%であり、好ましくは5~40重量%であり、さらに好ましくは10~35重量%である。

【0018】感圧性接着剤の成分の軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。

感圧性接着剤層中への配合量は10~70重量%であり、好ましくは15~60重量%であり、さらに好ましくは20~50重量%である。また、ゴムエラストマー

とともに感圧性接着剤の成分として併用することもできるアクリル系粘着剤としては、特に、アルキル基の炭素数4~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル単体重合体、または共重合体、あるいは、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートなどが例示される。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β -不飽和カルボン酸：マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル：マレイン酸：フマル酸：クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の共重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド：N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミドなどのN-アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノエチルアクリレートなどが例示される。ピロリドン環を有するモノマーとしてN-ビニル-2-ピロリドンなどが例示される。これらのアクリル系粘着剤の感圧性接着剤層中への配合量は0~80重量%であり(ゴムエラストマー単独

配合の場合は0重量%を意味する)、好ましくは5~60重量%でありさらに好ましくは10~30重量%である。感圧性接着剤層の好適な膜厚は30~300 μ mであり、30 μ mより薄いと付着性に問題が生じるし、300 μ mより厚ければ放出コントロールが困難になることがある。

【0019】これらエラストマー、粘着付与樹脂、軟化剤及び/又はアクリル系粘着剤の組合せにより本願発明の皮膚安全性と放出コントロールを具備したセロトニン(5-HT₃及び/又は5-HT₄)受容体拮抗薬含有経皮治療用装置となるのである。さらに本発明の感圧性接着剤層には接着性・安全性・安定性の調製のために必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。具体的にはスミカゲルSP-520(商品名)、アクアキーブ4SH(商品名)、アラソープ800F(商品名)、サンウェット1M-1000MPS(商品名)等の吸水性高分子、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、ポリエチレングリコール、クロタミトン等の溶解剤等の配合が適宜適量含有される。

【0020】剥離ライナー層となるフィルムについては装置の保存中においては薬剤放出層からの薬剤揮散等を阻止することが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナーフィルムの素材は具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したりバリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部をもうけることができる。薬剤放出層とこれを被覆する剥離ライナーとの間の接着性については装置の保存中においては密封接着されている必要があるが装置の使用に際してはかかる剥離ライナーを剥離除去できなければならない。したがって薬剤放出層とこれを被覆するライナーとの間の接着力は、裏打ち材層と薬剤放出層の接着力よりも低くなければならない。

【0021】装置の形状は特に限定しないが例えば円形、楕円形、多角形等があげられる。装置の面積は1cm²~200cm²の範囲にあることが好ましい。面積が1cm²より狭いと剥離ライナーを剥がして装置を皮膚に貼ることが困難になり、また、200cm²より広くなると装置の装着感が悪くなる。一方装置の厚さについては薬剤貯蔵層部における剥離ライナーをも含む装置の全厚さにおいて0.1~15mmの範囲であることが好ましい。厚さが0.1mmより薄い場合薬剤放出面積あたりの投与薬剤量が少なくなること余儀なくされ薬剤放出の持続性が短くなるので好ましくない。厚さが15mmより厚い場合患者の不意の動作により装置が剥離さ

れてしまう可能性が高くなり好ましくない。

【0022】このようにして得られた本経皮治療用装置は薬剤が裏打ち材層と薬剤放出層との間に封入された構造となっているので薬剤の性状として粘性の低い液状のものから粘性の高い液状のものまで幅広く許容することができテープ剤等と比較して薬剤組成の自由度が高いので安全性、安定性、有効性を好適に設計する上でのメリットは大きい。

【0023】本発明の経皮吸収剤の製造方法については、特に制限はなく通常の方法で製造することができ、例えば本発明の薬剤放出層の調製方法としては感圧性接着剤層すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、剥離ライナーに展着し有機溶剤を除去する。剥離ライナー側とは逆の感圧性接着剤層を多孔質材で覆い薬剤放出層を作成し、その薬

剤放出層を所望の形状に切断し、別に調製した薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシール後、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発明の経皮治療用装置を得る。また、本発明の経皮吸収剤の貯蔵される薬剤については低級アルコール、保湿剤、水、刺激低減剤、吸収促進剤及び薬物を適宜処方し乳化試験機(日光ケミカル E T-3 A型)により調製することができる。

【0024】

【実施例】以下、実施例、試験例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例、参考例中の数値はすべて重量%基準である。

実施例1

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	10.50
アクリル系粘着剤(アクリル酸-2-エチルヘキシル/酢酸ビニル共重合体)	10.00
流動パラフィン	49.30
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂)	20.00
ポリイソブチレン	10.00
ジブチルヒドロキシトルエン	0.20

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝水溶液	40.00
グリセリン	25.00
ラウリルアルコール	0.50
グリセリンモノオレート	3.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.50
塩酸オンダンセトロン	3.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発

明の経皮治療用装置を得た。

【0025】実施例2

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	30.00
アクリル系粘着剤(アクリル酸-2-エチルヘキシル/アクリル酸エチル・酢酸ビニル共重合体)	5.00
流動パラフィン	30.50
粘着付与剤(脂環族飽和炭化水素樹脂)	25.00
ポリイソブチレン	5.00
ポリエチレングリコール200	4.00
ジブチルヒドロキシトルエン	0.50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝水溶液	40.50
ポリエチレングリコール300	25.00
ラウリルアルコール	0.50

層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

グリセリンモノオレート	3. 00
ソルビタンモノラウレート	1. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸アザセトロン	4. 00

薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 明の経皮治療用装置を得た。
シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 【0026】実施例3

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	15. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸-2-エチルヘキシル／ ビニルピロリドン共重合体）	11. 50
流動パラフィン	14. 50
粘着付与剤（ロジンエステル）	35. 00
ポリイソブチレン	15. 00
クロタミトン	5. 00
サンウェット1M-1000MPS	3. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	1. 00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	24. 00
緩衝水溶液	41. 50
ポリエチレングリコール400	25. 00
ラウリルアルコール	0. 50
グリセリンモノオレート	3. 00
ソルビタンモノラウレート	1. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸オンダンセトロン	3. 00

薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 明の経皮治療用装置を得た。
シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 【0027】実施例4

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	20. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸／アクリル酸オクチル 共重合体）	20. 00
流動パラフィン	34. 50
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	17. 00
ポリイソブチレン	8. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	0. 50

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積 層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	24. 00
緩衝水溶液	40. 00
ポリエチレングリコール300	26. 00
ミリスチルアルコール	1. 00
グリセリンモノオレート	2. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸ラモセトロン	5. 00

薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート 明の経皮治療用装置を得た。
シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発 【0028】実施例5

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	25. 00
流動パラフィン	42. 00

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	20.00
ポリイソブチレン	8.00
ポリエチレングリコール200	4.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.00

この処方で上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	25.00
緩衝水溶液	41.00
ポリエチレングリコール300	25.00
ミリスチルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
塩酸グラニセトロン	5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート明の経皮治療用装置を得た。
シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発【0029】実施例6

感圧性接着剤の組成

スチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体	12.00
アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／ 酢酸ビニル共重合体）	15.00
流動パラフィン	17.80
粘着付与剤（ロジンエステル）	33.00
ポリイソブチレン	15.00
クロタミトン	5.00
サンウェット1Mー1000MPS	1.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.20

この処方で上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

イソプロパノール	40.00
緩衝水溶液	20.00
ポリエチレングリコール400	30.00
ミリスチルアルコール	1.00
ソルビタンモノラウレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
塩酸アザセトロン	5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート明の経皮治療用装置を得た。
シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発【0030】実施例7

感圧性接着剤の組成

スチレンーイソブレンーすチレンブロック共重合体	12.00
アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／ アクリル酸メチル共重合体）	5.50
流動パラフィン	23.00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	50.00
ポリイソブチレン	8.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.50

この処方で上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	10.00
緩衝水溶液	61.00
ポリエチレングリコール400	20.00
ラウリルアルコール	1.00

ソルビタンモノラウレート	2. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸オンダンセトロン	4. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	明の経皮治療用装置を得た。 【0031】実施例8
感圧性接着剤の組成	
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	10. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸-2-エチルヘキシルノ ビニルピロリドン共重合体）	30. 00
流動パラフィン	29. 00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	20. 00
ポリイソブチレン	10. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	1. 00
この処方で上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積	層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。
薬剤組成	
エタノール	24. 00
緩衝水溶液	40. 00
グリセリン	25. 00
ラウリルアルコール	0. 50
グリセリンモノオレート	3. 00
ソルビタンモノラウレート	1. 00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3. 50
塩酸ラモセトロン	3. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	明の経皮治療用装置を得た。 【0032】実施例9
感圧性接着剤の組成	
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	30. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸-2-エチルヘキシルノ 酢酸ビニル共重合体）	10. 00
流動パラフィン	20. 00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	29. 50
ポリイソブチレン	5. 00
ポリエチレングリコール200	5. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	0. 50
この処方で上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積	層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。
薬剤組成	
エタノール	24. 00
緩衝水溶液	40. 50
ポリエチレングリコール300	25. 00
ラウリルアルコール	0. 50
グリセリンモノオレート	3. 00
ソルビタンモノラウレート	1. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸ラモセトロン	4. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	明の経皮治療用装置を得た。 【0033】実施例10
感圧性接着剤の組成	
スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体	15. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸ノアクリル酸オクチル 共重合体）	15. 00

流動パラフィン	14.00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	35.00
ポリイソブチレン	15.00
クロタミトン	3.00
サンウェット1M-1000MPS	2.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝水溶液	40.50
ポリエチレングリコール400	25.00
ラウリルアルコール	0.50
グリセリンモノオレート	3.00
ソルビタンモノラウレート	1.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
塩酸オンダンセトロン	4.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発【0034】実施例11

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	21.00
アクリル系粘着剤（アクリル酸-2-エチルヘキシル／酢酸ビニル共重合体）	2.00

流動パラフィン	31.00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	16.00
ポリイソブチレン	29.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	20.00
緩衝水溶液	40.00
ポリエチレングリコール300	30.00
ミリスチルアルコール	1.00
グリセリンモノオレート	2.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2.00
塩酸オンダンセトロン	5.00

薬剤0.5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒート明の経皮治療用装置を得た。

シールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発【0035】実施例12

感圧性接着剤の組成

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	14.00
アクリル系粘着剤（アクリル酸-2-エチルヘキシル／ビニルピロリドン共重合体）	5.00

流動パラフィン	70.00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	10.00
ジブチルヒドロキシトルエン	1.00

この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。

薬剤組成

エタノール	24.00
緩衝水溶液	41.00
ポリエチレングリコール300	25.00
ミリスチルアルコール	2.00

ソルビタンモノラウレート	1. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸アザセトロン	5. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	
明の経皮治療用装置を得た。【0036】実施例13	
感圧性接着剤の組成	
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	5. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／アクリル酸メチル共重合体）	80. 00
流動パラフィン	10. 00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	5. 00
この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。	
薬剤組成	
イソプロパノール	40. 00
緩衝水溶液	20. 00
ポリエチレングリコール400	30. 00
ミリスチルアルコール	1. 00
ソルビタンモノラウレート	2. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸グラニセトロン	5. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	
明の経皮治療用装置を得た。【0037】実施例14	
感圧性接着剤の組成	
スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体	20. 00
アクリル系粘着剤（アクリル酸ー2ーエチルヘキシル／酢酸ビニル共重合体）	13. 50
流動パラフィン	23. 00
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	34. 00
ポリイソブチレン	8. 00
ジブチルヒドロキシトルエン	1. 50
この処方では上記の製造方法に従い作製し、多孔質材を積層し所望の大きさに切断して薬剤放出層とした。	
薬剤組成	
エタノール	10. 00
緩衝水溶液	61. 00
ポリエチレングリコール400	20. 00
ラウリルアルコール	1. 00
ソルビタンモノラウレート	2. 00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000	2. 00
塩酸アザセトロン	4. 00
薬剤0. 5gを多孔質材側に滴下し裏打ち材層とヒートシールし、このヒートシールの外周に沿って裁断し本発	
明の経皮治療用装置を得た。40 【0038】比較例比較例1	
感圧性接着剤	
アクリル系粘着剤（TS-620：日本カーバイト社製）	
薬剤組成	
エタノール	24. 00
緩衝水溶液	40. 00
グリセリン	25. 00
ラウリルアルコール	0. 50
グリセリンモノオレート	3. 00

ソルビタンモノラウレート	1. 00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3. 50
塩酸オンダンセトロン	3. 00

剥離処理の施されたフィルムにアクリル系粘着剤（TS-620）を乾燥後の厚さが約50 μ mとなるように展着し有機溶剤を除去する。その粘着剤の上に5cm²円形の上質紙を積層しさらにその上から多孔質材を積層する。その上質紙が積層された多孔質材の上に別に調

整した薬剤0.5gを滴下し裏打ち材層とヒートシールする。このヒートシールが中心となるように20cm²円形に裁断し試験片とする。

【0039】比較例2

アクリル系粘着剤	97. 00
（商品名 TS-620：日本カーバイド社製）	固形分
塩酸オンダンセトロン	3. 00

全ての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させ支持体に展着し有機溶剤を除去した後ライナーで覆い所望の形状に切断し試験片となすかあるい

は剥離処理の施されたフィルムに展着後有機溶剤を除去し適当な支持体に圧着転写し試験片とする。

【0040】比較例3

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体	25. 00
ポリイソブチレン	5. 00
流動パラフィン	42. 00
粘着付与剤（水添脂環族系炭化水素）	25. 00
塩酸オンダンセトロン	3. 00

比較例2と同様な方法により試験片を調製した。

【0041】比較例4

エストラダムTTS（チバガイギー社製）

比較例5

ニトロダムTTS（チバガイギー社製）

【0042】試験例

試験例1. 付着試験

実施例の試験片と比較例1並びに比較例4及び5の試験片につき下記の手法により付着性試験及び皮膚刺激性試験を行った。20人の被験者（健康人、男性）の上腕部に試験片を貼り72時間貼付し評価を行った。その結果を表1、2に示す。比較例4と5では72時間の貼付において1/2剥離以上がほとんどに認められ、比較例1では1/4剥離がほとんどに認められたのに対し実施例では剥離なしがほとんどであった。また、皮膚刺激については比較例1及び比較例4と5のほとんどが明らかな紅斑を認めたのに対し実施例では非常に軽度の紅斑以下であった。

【0043】試験例2. 安定性試験

実施例及び比較例1の各試験片を50°C・3ヶ月保存し各試験片の重量変化及び薬剤の漏れについて確認した。重量変化が10%以上あった試験片は×それ以外は○とした。薬剤漏れについてはライナーを除去する際にライナーへの薬剤の付着のあるものは×それ以外は○とした。結果は表3に示す。重量変化及び薬剤の漏れが比較例1では×であるのに対し実施例では全てが○であった。

【0044】試験例3. 凝集力試験

実施例及び比較例4及び5の試験片をそれぞれステンレス板に貼りしばらく放置した後ゆっくりと指で試験片を剥離しその剥離の際の状態観察を行った。ステンレス板

20 に粘着剤残りのあるものは×、残らないものは○さらに糸曳きのあるものは×ないものは○とし評価を行った。その結果を表4に示す。実施例では粘着剤残り及び糸曳きが全く認められなかったのに対し比較例4と5では糸曳きが全てに認められた。

【0045】試験例4. ヘアレスマウス皮膚透過試験

参考例1及び実施例1の試験片につき皮膚透過性試験を行った。Franz型拡散セルにヘアレスマウス（6週齢、雄）背部皮膚を狭着し、さらに皮膚上面にそれぞれの試験片を圧着し、レセプター層の温度を37°Cに保ち50時間にわたり所要時間おきに1mlづつサンプリングを行った。また、サンプリング液は高速液体クロマトグラフィーにより測定を行った。その結果を図3に示す。参考例2、3の試験片が1次放出となるのに対し実施例1では放出コントロールされた0次放出が得られた。

【0046】

【発明の効果】本発明のセロトニン受容体拮抗薬の経皮治療用装置は装置の保存中に、薬剤との相互作用による付着性の低下、及び感圧性接着剤層を周囲に配置することによるかさばりに伴う皮膚刺激の増加をなくすることができ、装置の使用に際しては治療に有効な量の薬物が、薬剤液の貯蔵層から薬剤放出層を通過して皮膚表面へと供給され、薬剤放出層全面を覆った感圧性接着剤層により薬物の放出をコントロールできるようにしたものである。また、本発明のセロトニン受容体拮抗薬の経皮治療用装置及び経皮吸収製剤は、長期間に亘り安定した薬物の投与が可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の経皮治療用装置のひとつの実施の形態の層構造を示すものである。

【図2】図2は、本発明の経皮治療用装置のひとつの形態の剥離ライナーを除去した状態を皮膚側から見たものである。

【図3】図3は、本発明の実施例1の経皮吸収製剤と比較例2及び3の試験片を用いた皮膚透過性試験の結果を示すグラフである。

【符号の説明】

- 1 裏打ち材層
- 2 薬剤貯蔵層
- 3 多孔質材
- 4 感圧性接着剤層
- 5 剥離ライナー
- 6 プレス層

【表1】

被験者	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例4	比較例5	剥離 :0
A	5	5	5	2	1	3	3/4剥離 :1
B	5	4	5	2	0	1	1/2剥離 :2
C	5	4	5	3	2	1	1/4剥離 :3
D	5	4	5	2	1	2	エッジ剥離 :4
E	5	5	5	3	2	2	剥離なし :5
F	5	4	5	3	2	1	
G	5	4	5	3	1	2	
H	4	5	4	3	2	2	
I	5	4	5	3	2	2	
J	5	5	5	4	2	2	

【表2】

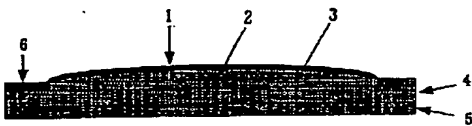
被験者	剥離後30分							剥離後24時間						
	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
	1	2	3	1	2	4	5	1	2	3	1	2	4	5
A	1	0	1	3	3	3	2	0	0	0	2	3	2	1
B	0	1	0	2	3	3	2	0	0	0	2	2	2	2
C	1	0	1	3	3	2	2	0	0	0	1	2	2	2
D	1	0	0	2	3	3	3	0	0	0	1	3	3	2
E	0	1	1	3	3	3	2	0	0	0	2	2	3	2
F	0	1	0	2	3	2	2	0	0	0	2	2	2	1
G	0	1	0	3	3	3	2	0	0	0	2	2	2	2
H	0	0	1	2	3	2	2	0	0	0	1	2	2	2
I	0	0	0	3	3	2	2	0	0	0	2	2	2	1
J	1	0	0	3	2	3	2	0	0	0	2	3	2	2

紅斑なし:0、非常に軽度の紅斑:1、明らかなか紅斑:2、中度度ないし強い紅斑:3

【表3】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1
重量変化	○	○	○	×
薬剤漏れ	○	○	○	×

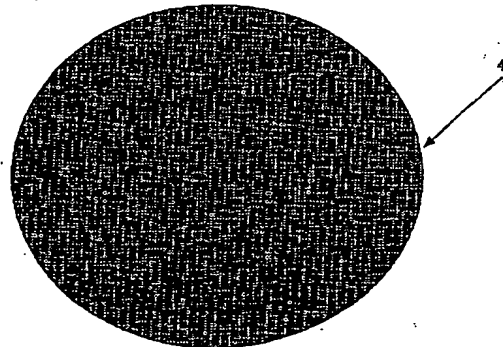
【図1】



【表4】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例4	比較例5
粘着剤残り	○	○	○	×	×
糸曳き	○	○	○	×	×

【図2】



【図3】

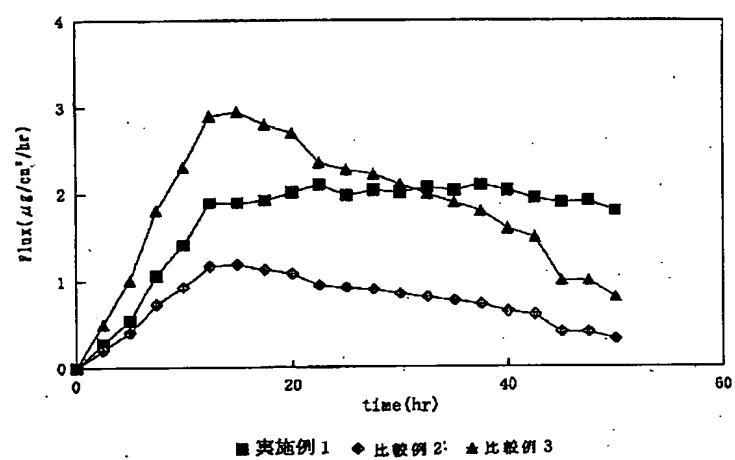


図3 ヘレマウス皮膚透過試験